

称号及び氏名 博士（工学） 東前 信也

学位授与の日付 2018年 3月 31日

論文名 「16族ヘテロ原子の高選択的導入を伴うアセチレン類の  
多官能基化反応の開発に関する研究」

論文審査委員 主査 小川 昭弥  
副査 池田 浩  
副査 八木 繁幸

## 論文要旨

有機合成を駆使して供給される化学製品群は、現代社会において様々な産業分野に関与し社会の基盤を支えている。近年では、医農薬品や機能性材料の高性能化が進むとともに、その化学構造も多様化を極めている。しかしながら、これらの複雑化した化合物の合成には通常煩雑な多段階の反応が必要であり、生産コストや環境負荷の面で問題を抱えることが多い。そのため、多段階の反応プロセスを短縮し、選択的かつ高効率に目的生成物を合成する手法が望まれている。

高機能性分子の多くは、炭素骨格の特定部位に位置するヘテロ原子が機能性の発現の鍵となっている。そのようなヘテロ原子のなかでも、硫黄やセレンといった16族ヘテロ原子は優れた材料特性や生物活性を示すことが明らかにされている。したがって、これらの16族ヘテロ原子を有機分子に高選択的に導入する手法の開発は重要な研究課題となる。また、硫黄やセレンは石油精製の脱硫過程や銅精錬の副生成物から多量に生産される。これらは生産が内需をはるかに上回っており、日本の数少ない輸出資源となっている。これら国産資源を高効率かつ高選択的に分子変換できる新手法の開発は、国産資源の高付加価値化に寄与するため強く望まれている。

不飽和結合に対する多成分の複合導入反応は、複雑な有機分子を簡便かつ直截的に合成する優れた反応のひとつである。すなわち、本手法は多段階の反応プロセスを短縮し、環境低負荷な反応系の構築に繋がることが期待される。一般的に、この種の反応は遷移金属触媒反応とラジカル反応の2種類が多く研究されている。しかしながら、16族ヘテロ原子化合物を用いた遷移金属触媒反応については、16族ヘテロ原子が金属間に対して強く配位する特性から、触媒毒として働き、遷移金属触媒反応を妨げることが知られている。この性質から、遷移金属触媒による16族ヘテロ原子の導入反応は他のヘテロ原子に比べて開発が大きく立ち遅れていた。しかしながら

近年、遷移金属錯体の配位形態を精密に制御することによって、アルキンに対して効率的に触媒反応を進行させる手法が開発された。この成果を応用し、16族ヘテロ原子化合物と他の化合物の選択的な複合導入反応も開発されるようになってきた。一方で、ラジカル反応に関しては、16族ヘテロ原子化合物の持つラジカル特性を活かし、他の原子の特性と組み合わせることで、16族ヘテロ原子と他の原子を同時に導入することが見出されている。

このような背景から、本研究では特に遷移金属触媒反応に着目し、16族ヘテロ原子と他の原子を同時に不飽和化合物に導入する反応の開発を行った。さらに、ラジカル反応系による16族ヘテロ原子の導入についても検討したところ、ラジカル反応とイオン反応が共存する付加型反応を見出した。

本論文は、多官能基化された16族ヘテロ原子化合物を直截的に合成する複合導入反応の創生を目指し、16族ヘテロ原子の多様な反応特性を利用した高効率かつ高選択的な官能基複合導入反応の開発に関する研究について述べたものであり、全5章から構成されている。各章の内容は以下の通りである。

第1章では本研究の背景、目的、および概要について述べた。

第2章では遷移金属触媒によりアセチレンアルコール類に対して硫黄官能基と一酸化炭素を同時に導入する複合カルボニル化反応の開発について述べた。

多彩な機能性の発現が期待できる硫黄官能基と、汎用性の高いC1ユニットとして知られる一酸化炭素を不飽和結合に対して同時に導入する反応は、多官能基化された有機分子を直截的に合成できるため、有用な合成ツールとなり得る。しかし、硫黄原子は金属触媒を失活させる触媒毒として知られており、硫黄原子を含む複合導入反応を効率的に進行させるためには、触媒毒性を抑制する金属触媒を選択する必要がある。従来は、パラジウムやロジウム、白金等の遷移金属触媒を用いたアルキン類への硫黄化合物・一酸化炭素複合導入反応が達成されている。しかし、その多くが末端アルキンについてのみ効率良く進行する手法であり、末端アルキンに比べてかさ高い内部アルキンへの付加反応は一般に困難とされていた。近年、当研究室はアルキンと架橋錯体を形成する2核コバルト錯体を触媒として利用することで、硫黄による被毒を抑制し、内部アルキンに対して有機硫黄化合物と一酸化炭素を効率良く導入できる新たな触媒系の開発に成功している。

これらの検討で得られた知見を基に、反応系をさらに発展させた。新たな反応点となる部位を含む基質を使用することで、さらなる反応制御が可能となることを期待した。すなわち、コバルト触媒存在下、ヒドロキシ基を有するアルキンおよびジスルフィドを一酸化炭素加圧条件で反応させた。その結果、ヒドロキシ基と一酸化炭素がラクトン環を形成し、かつジスルフィド由来の硫黄官能基が導入される複合反応が高選択的に進行することを見出した。ラクトンは医薬品の基盤骨格のひとつとして極めて重要な骨格であるため、本反応は硫黄官能基を有するラクトンを選択的に一段階で合成できるという点でプロセス化学における有用性が期待できる。また、本反応はコバルト触媒だけではなく、パラジウム触媒でも失活することなく内部アルキンに対して反応が進行することが確認された。これは、ヒドロキシ基のパラジウムへの配位が反応機構に影響しているためと推定され、遷移金属触媒による硫黄原子導入反応において、被毒化を制御できる新たな知見を与えるものである。

第3章では、一酸化炭素と等電子構造であるイソシアニドを増炭素試剤として用いる硫黄官能基のアルキン類への触媒的導入法の開発について追求し、その結果明らかとなった、内部アルキンに対するシアノチオレーションに関して述べた。

アクリロニトリル(アルケニルシアニド)は種々の官能基へと変換可能な合成中間体として有用である。さらに、合成繊維や合成樹脂の原料として広く利用されており、農薬や殺虫剤として活性を示すことも明らかにされている。このため、高度に官能基化されたアルケニルシアニドを

簡便に合成する手法の開発は現在も盛んに研究されている。こうしたアルケニルシアニド誘導体を効率良く合成する手法のひとつとして、遷移金属触媒を用いてアルキンに対してヘテロ官能基とシアノ基を一挙に導入する手法が挙げられる。このような反応の多くは X-CN 構造 (X はヘテロ原子) を有する試薬を用い、不飽和結合に対する付加反応により達成される。多くの報告例のなかでも、遷移金属触媒存在下、X-CN 試薬としてチオシアナートを用いるシアノチオレーションは、導入される硫黄官能基の有用性に加えて、硫黄原子の触媒毒性を克服していることから非常に興味深い反応といえる。一般に、チオシアナートを用いる手法はパラジウムまたはコバルト触媒を用い、末端アルキンもしくはベンザインに対してシアノチオレーションを生起させる。このシアノチオレーションに関して、さらに適応範囲を拡大した簡便な反応系の確立を目指した結果、パラジウム触媒存在下、ジスルフィドおよび *tert*-ブチルイソシアニドを原料として用いることで、内部アルキンに対してシアノチオレーションを高収率で生起させることに成功した。本反応はジスルフィド由来の硫黄官能基と *tert*-ブチルイソシアニド由来のシアノ基が選択的に導入され、硫黄官能基を有するアルケニルシアニド誘導体を毒性の高いシアノ化合物を用いずに合成することができる。チオシアナートを原料とした既知の手法では内部アルキンに対しては低収率になってしまうのに対して、本手法ではジスルフィドと *tert*-ブチルイソシアニドの複合系を用いることで内部アルキンに対してシアノチオレーションを効率的に進行させることに成功した。

第4章では過酸化ベンゾイルとジセレニドの複合系における異種ヘテロ原子複合導入反応について述べた。

近年、光照射条件下において不飽和結合に対する異種ヘテロ原子複合導入反応が多く開発されている。これらの手法は、二種類の異なったヘテロ原子に対して各原子のラジカル特性を活かし、適切に組み合わせることで高選択的に反応が進行している。この一連の複合系を利用した付加反応について検討を進めていくなかで、過酸化ベンゾイルとジセレニドの複合系が加熱条件下で内部アルキンに対してベンゾイルオキシセレネーションを進行させることを明らかにした。本手法は光照射条件ではなく加熱条件で円滑に進行し、内部アルキンに対してベンゾイルオキシ基とセレノ基がそれぞれ立体選択的に導入される。一方で、本複合系において、内部アルキンではなく末端アルキンを基質として用いた場合、アルキンの末端水素の置換反応が進行し、アルキニルセレニドが高収率で得られることを見出した。いずれの反応も過酸化ベンゾイルとジセレニドとのラジカル反応により、ベンゾイルオキシセレニドが鍵中間体として生成し、その後、親電子的なイオン反応により、ベンゾイルオキシセレネーションが進行すると考えられる。また、本手法で合成された化合物は炭素-セレン結合、ビニルベンゾアート部位およびアルキン部位といった、反応点としての利用が可能な部位を多く有しており、種々の有用分子への誘導が期待できる。

第5章では本論文の研究成果を総括した。

以上のように本論文では、アルキン類に対して、硫黄およびセレン官能基と、カルボニル基、シアノ基、エステル基などの有用官能基を複合的に導入できる直截的な手法の開発について述べた。本研究で開発された反応群は、いずれも多官能基化された有用有機分子を一段階で構築することを可能にしており、有機合成化学、触媒化学、およびプロセス化学の研究領域において広く利用されるものと期待される。

## 審査結果の要旨

本論文は、16族ヘテロ原子を有する官能基と他の有用官能基の高選択的複合導入によるアセチレン類の多官能基化反応の開発を目的として、直截的かつ効率的な有機反応の開発に関する研究について述べたものであり、以下の成果を得ている。

- (1) アセチレンアルコール類を出発物質とし、コバルト触媒またはパラジウム触媒を用いることで、通常では反応が生起しにくい内部アルキンに対して、硫黄官能基と一酸化炭素を高収率かつ高選択的に導入できることを明らかにしている。本反応を用いると、硫黄官能基を有するビニリデンラクトンを効率良く合成することが可能である。これらのラクトン誘導体は有用な合成中間体であり、ビニル基、エステル基、または硫黄官能基を反応点とする様々な分子変換反応に利用できる。
- (2) 内部アルキンに対するシアノチオレーションがパラジウム触媒存在下、効率的に進行することを明らかにしている。本反応は、内部アルキンに対してジスルフィドおよび *tert*-ブチルイソシアニドを用いることで進行する。特に、シアノ源として安全な *tert*-ブチルイソシアニドを用いており、有毒なシアン化物を用いることなくシアノ化を達成している点で有用である。
- (3) ベンゾイルペルオキシドとジセレニドを組み合わせることで、内部アルキンに対してベンゾイルオキシセレネーションが進行することを明らかにしている。また、内部アルキンではなく、末端アルキンを用いることでアルキンの末端水素がセレン官能基に置換されたアルキニルセレニドが選択的に得られることも明らかにした。また、本反応はラジカル反応と求電子付加を組み合わせた反応機構で進行することを見出している。

以上の諸成果は16族ヘテロ元素である硫黄、セレンと、カルボニル基、シアノ基またはエステル基などの有用官能基を直截的かつ高選択的に有機分子に導入する新規な付加反応群であり、有機合成化学の分野に大きく貢献するものである。また、申請者が自立して研究活動を行うにあたり、十分な能力と学識を有することを証するものである。